

# Компьютерный прогноз взаимодействия низкомолекулярных органических соединений с белками-мишенями

П.В.Погодин<sup>1,2</sup>, А.А.Лагунин<sup>1</sup>, С.М.Иванов<sup>1</sup>, В.И.Конова<sup>1</sup>, Д.А.Филимонов<sup>1</sup>, В.В.Поройков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, отдел биоинформатики, лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств, Москва (зав. отделом — проф. В.В.Поройков);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра биохимии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. А.И.Арчаков)

Цель исследования — разработать специализированную версию компьютерной системы PASS — PASS Targets для компьютерного прогноза спектра взаимодействий химических соединений с белками-мишенями на основе информации из базы данных ChEMBLdb (версия 14). Данные о взаимодействии с белками-мишенями для 348 137 соединений были извлечены из базы данных ChEMBLdb и использованы для обучения PASS Targets. Средняя точность прогноза взаимодействия химических соединений с белками-мишенями, рассчитанная по методу скользящего контроля с исключением по одному, составила 98,1%. Разработанная нами компьютерная система PASS Targets может быть использована для прогнозирования взаимодействия с 3257 белками-мишенями, представляющими 8 основных классов белков-мишеней из 215 видов организмов.

*Ключевые слова:* SAR, PASS, спектр лиганд-белковых взаимодействий, компьютерный прогноз, фармакология *in silico*, белки-мишени, ChEMBLdb

## Computer Prediction of Low Molecular Organic Compounds Interaction with Protein-Targets

P.V.Pogodin<sup>1,2</sup>, A.A.Lagunin<sup>1</sup>, S.M.Ivanov<sup>1</sup>, V.I.Konova<sup>1</sup>, D.A.Filimonov<sup>1</sup>, V.V.Poroykov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of RAMS, Department of Bioinformatics, Laboratory of Structure-Function Based Drug Design, Moscow (Head of the Department — Prof. V.V.Poroykov);

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Biochemistry of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. A.I.Archakov)

The purpose of the study is development of a specialized version of the computer system PASS — PASS Targets for computer-aided prediction of the spectra of interactions between chemical compounds and protein-targets based on ChEMBLdb database (14 version). Data on the interaction between 348 137 different compounds and protein-targets were extracted from ChEMBLdb and were used for PASS training. The average prediction accuracy calculated by leave-one-out cross-validation procedure is 98.1%. The developed computer system PASS Targets and be used to predict interaction with 3257 protein-targets representing eight major classes of protein-targets of 215 species.

*Key words:* SAR, PASS, spectrum of ligand-protein interactions, computer-aided prediction, *in silico* pharmacology, protein-targets, ChEMBLdb

**Н**есмотря на внедрение в фармацевтические исследования технологии высокопроизводительного экспери-

ментального скрининга (High Throughput Screening — HTS) [1] — автоматизированного тестирования взаимодействия химических соединений с определенными молекулярными мишенями *in vitro* [2] — в последние годы не наблюдается значительного роста количества введенных в медицинскую практику новых лекарственных средств [3]. Это можно объяснить тем, что тесты разработаны не для всех известных мишеней, а также тем, что стоимость проведения HTS растет пропорционально увеличению числа исследуемых мишеней. Поэтому в ходе HTS зачастую не выявляются многие взаимодействия, которые могут стать причиной как терапевтических, так и побочных эффектов.

### Для корреспонденции:

Погодин Павел Викторович, аспирант кафедры биохимии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, младший научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики Института биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН

Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Телефон: (499) 246-0920

E-mail: pogodinpv@gmail.com

Статья поступила 01.07.2013, принята к печати 29.10.2013

В настоящее время синтезировано и доступно для исследования более 60 млн [4] химических соединений, а количество виртуальных структур, т.е. структур, сгенерированных *in silico*, но еще не синтезированных, превысило 166 млрд [5]. Виртуальный скрининг позволяет оценить возможные взаимодействия разнообразных органических соединений с белками-мишенями, которые могут стать причиной как желательных — терапевтических, так и нежелательных — побочных эффектов, что дает возможность значительно уменьшить количество экспериментально тестируемых соединений и повысить эффективность поиска новых фармакологических веществ [6]. Кроме того, результаты прогноза спектра взаимодействий с мишенями для известных лекарственных препаратов могут быть использованы для уточнения механизмов их действия и поиска новых терапевтических областей применения [7].

Цель нашей работы — создание специализированной версии компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) — PASS Targets, предназначенной для компьютерной оценки взаимодействия органических соединений с белками-мишенями, представляющими все известные в настоящее время фармакологически значимые классы белков, на основе информации, представленной в базе данных ChEMBL. Поскольку во многих литературных источниках информация о типе действия химического соединения на мишень (ингибирование или стимуляция) отсутствует и, кроме того, данные, приведенные в различных источниках, нередко противоречивы, в PASS Targets, в отличие от канонической версии PASS, осуществляется прогнозирование взаимодействия с мишенями без учета типа действия соединения на мишень. Такой подход позволяет использовать больше экспериментальных данных при обучении программы и повысить надежность прогноза. В то же время прогнозирование наличия взаимодействия позволяет осуществить отбор химических соединений, подлежащих дальнейшему тестированию *in vitro*, что дает возможность уточнить тип действия.

Важным достоинством PASS Targets является использование при создании обучающей выборки единственного ресурса (ChEMBL), информация в котором проходит стандартизацию. Известно, что информация, содержащаяся в любой базе данных, требует дополнительной проверки на соответствие литературным источникам и отсутствие противоречий, и ChEMBL не является исключением [8]. Использование одного источника с уже проведенной стандартизацией описания белков-мишеней дает возможность сформировать четкие критерии и алгоритмы фильтрации данных, которые могут быть применены к новым версиям ChEMBL при отсутствии серьезных изменений в структуре хранения данных, что позволит в разумные сроки получать актуальную информацию и проводить переобучение программы PASS Targets.

### Материалы и методы

Наличие ссылок на литературные источники, стандартизация данных, разнообразие мишеней и соединений, а также возможность работы с локальной версией обусловили выбор базы данных ChEMBL. Конкурирующие ресурсы

не содержат аналогичного объема информации сопоставимого качества либо не обеспечивают свободный доступ к ней и гибкость использования [9, 10].

ChEMBL — регулярно пополняемая сотрудниками Европейского института биоинформатики (EBI) база данных со свободным доступом, содержащая информацию о структуре химических соединений и экспериментальные данные об их взаимодействии с фармакологическими мишенями [11]. Данные собирают из специализированных научных журналов, включая Journal of Medicinal Chemistry, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Journal of Natural Products и др. Данные в ChEMBL структурированы, что позволяет проводить их автоматизированную обработку. Перед добавлением в базу данные проходят стандартизацию: структуры химических соединений проверяют на наличие ошибок и приводят к стандартной форме, для описания мишеней составляют подробную аннотацию, а также словарь синонимов и набор ссылок на смежные ресурсы. Мера взаимодействия, оцененная в эксперименте, приводится к стандартным величинам. Это позволяет исключить неполные и сомнительные данные и повысить удобство их дальнейшего использования для решения широкого круга исследовательских задач [12]. Мы использовали 14-ю версию ChEMBL (ChEMBL\_14), работающую под управлением MySQL [13], свободно распространяемой системы управления базами данных с открытым исходным кодом. Всего в базе данных ChEMBL\_14 содержится информация о структуре 1 222 539 химических соединений, биологическая активность которых была оценена с использованием 644 734 экспериментальных методик в отношении 9003 мишеней.

Для доступа, извлечения и сортировки информации нами были написаны специальные компьютерные программы — скрипты на языке программирования Hypertext Preprocessor (PHP). Мы осуществляли сортировку соединений на активные и неактивные в отношении определенной мишени по количественным характеристикам величины взаимодействия. В качестве меры оценки взаимодействия мы использовали величины  $IC_{50}$  (концентрация соединения, при котором достигается 50% ингибирование мишени) и  $K_i$  (константа ингибирования), а также их обратные логарифмы. Соединение считали активным, если значения  $IC_{50}$  или  $K_i$  были менее 10 мкМ.

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) — компьютерная программа, позволяющая выполнять прогноз спектров биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура–активность» в обучающей выборке. Структуры химических соединений обучающей выборки и веществ, для которых выполняется прогноз, должны отвечать следующим требованиям: молекулярная масса лежит в диапазоне от 50 до 1250 атомных единиц массы (а.е.м.), структура электронейтральна, однокомпонентна и содержит не менее трех атомов углерода.

В компьютерной программе PASS химическая структура соединений представлена в виде набора дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (Multilevel Neighborhoods of Atom — MNA), для анализа взаимосвязей «структура–активность» использован модифицированный

метод Байесовской статистики [14, 15], биологическая активность описана на качественном уровне (наличие/отсутствие).

При обучении PASS генерируется база знаний, содержащая информацию о взаимосвязях между структурой химических соединений и их действием на белки-мишени (Structure-Activity Relationships Base — SAR base), которая в дальнейшем используется для прогноза.

Результаты прогноза PASS Targets для каждой анализируемой молекулы содержат списки мишеней с оценками вероятности наличия взаимодействия —  $P_a$  и вероятности отсутствия взаимодействия —  $P_i$ .

В процессе обучения в программе PASS производится валидация точности прогноза по методу скользящего контроля с исключением по одному (Leave-One-Out Cross-Validation — LOO CV): из обучающей выборки поочередно исключается по одному соединению, для которого выполняется прогноз на основе данных об оставшихся в обучающей выборке соединениях. Процесс повторяется итеративно для всех соединений из обучающей выборки. Результаты сопоставляют с известными экспериментальными данными об активности, и на основе этого сравнения рассчитывается критерий оценки точности прогноза — инвариантная точность прогноза (Invariant Accuracy of Prediction — IAP). IAP численно соответствует вероятности того, что пара соединений (активное и неактивное), взятая из выборки случайным образом, будет правильно классифицирована программой (значение  $P_a$  для активного соединения будет выше, чем значение  $P_a$  для неактивного). Критерий оценки точности IAP также может быть рассчитан по методу двадцатикратной кросс-валидации (20-fold Cross Validation — 20-fCV).

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного обучения нами была получена специализированная версия компьютерной программы PASS — PASS Targets, позволяющая прогнозировать взаимодействия низкомолекулярных органических соединений с 3257 белковыми мишенями в организме человека (1635 мишеней), модельных животных (857 мишеней), инфекционных агентов (410 мишеней) и других организмов (355 ми-

шеней). SAR base, полученная в результате обучения PASS Targets, основана на анализе 348 137 структур уникальных соединений с известными взаимодействиями с мишенями. Точность прогноза, оцененная методом скользящего контроля с исключением по одному (LOO CV), составила в среднем 98,1%, медиана равна 99,1%. Точность прогноза, оцененная методом двадцатикратной кросс-валидации (20-fold CV), составила в среднем 97,9%, медиана равна 99,1%. Незначительная разница между точностью прогноза, рассчитанной по LOO CV и 20-fold CV, свидетельствует об устойчивости (робастности) построенных в PASS Targets зависимостей «структура–активность».

Нами была проведена группировка мишеней по классам белков и по видам организмов, в которых они встречаются (рис. 1, 2). Точность прогноза ( $IAP_{LOO CV}$ ) взаимодействий для различных групп организмов и классов мишеней варьирует в пределах 4,5% (рис. 3, 4).

В качестве иллюстрации возможностей PASS Targets в табл. 1 приведено сопоставление результатов прогноза взаимодействия с белками-мишенями для кардиоселективного бета-адреноблокатора — метопролола с известными данными. Структура метопролола была удалена из SAR base до выполнения прогноза. Согласно материалам DrugBank [16], метопролол взаимодействует с шестью белковыми мишенями: Beta-1 adrenergic receptor, Beta-2 adrenergic receptor, Cytochrome P450 2D6, Cytochrome P450 2C19, Solute carrier family 22 member 2, Multidrug resistance protein 1. Из табл. 1 видно, что взаимодействия с пятью из шести известных для метопролола мишеней были предсказаны верно. В соответствии с материалами интернет-ресурса по побочным эффектам SIDER 2 [17] наиболее частые побочные эффекты препарата, зарегистрированные в постмаркетинговых исследованиях, — это гипотензия (27,4% пациентов), брадикардия (1,5–15,9% пациентов), полная атриовентрикулярная блокада (4,7% пациентов), головокружение (1% пациентов). Перечисленные побочные эффекты могут быть обусловлены взаимодействием с уже известными белковыми мишенями, посредством которых происходит развитие терапевтического эффекта препарата (бета-адренорецепторы, а также белки-транспортеры и ферменты, метаболизирующие препарат). Согласно результатам прогноза, метопролол может взаимодействовать и с другими белковыми мишенями организма че-

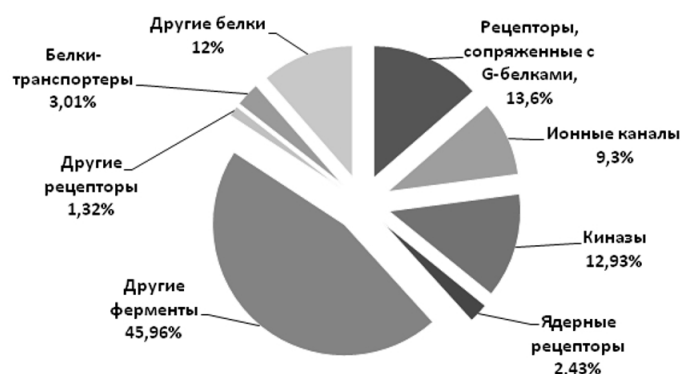


Рис. 1. Число мишеней в различных классах белков-мишеней, охарактеризованных в компьютерной системе PASS Targets.

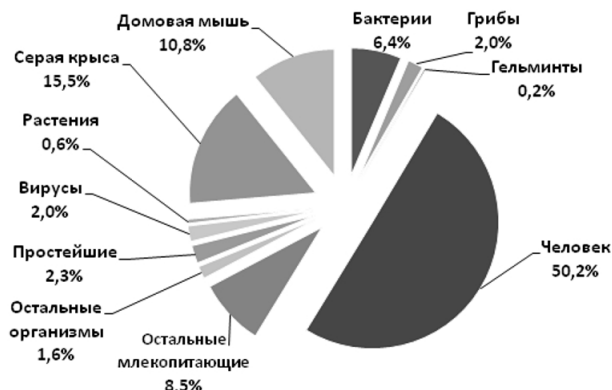


Рис. 2. Число белков-мишеней, охарактеризованных для различных групп и видов организмов, в компьютерной системе PASS Targets.

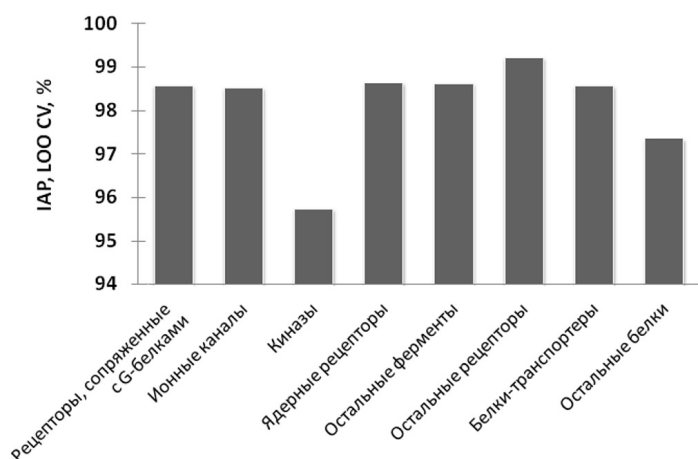


Рис. 3. Средняя точность прогноза с использованием компьютерной программы PASS Targets для белков-мишеней различных классов.

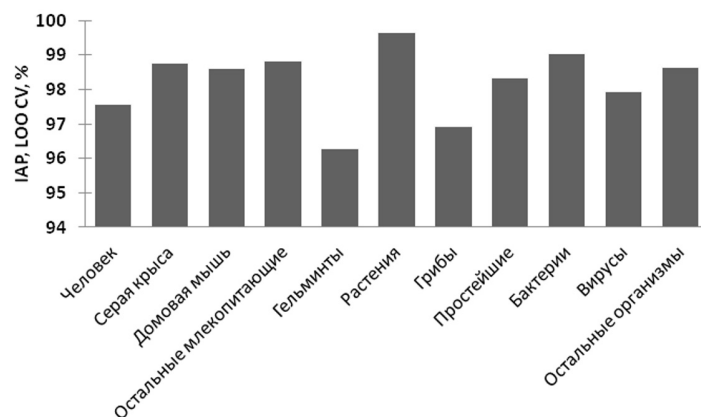


Рис. 4. Средняя точность прогноза компьютерной системы PASS Targets для белков-мишеней различных групп организмов.

Таблица 1. Спрогнозированный с помощью PASS Targets (порог  $P_a > 0,25$ ) спектр взаимодействий метопролола с белковыми мишенями человека и инфекционных агентов. Темным выделены взаимодействия, известные для метопролола (DrugBank) и спрогнозированные PASS Targets

$P_a$	$P_i$	Мишень
0,711	0,004	<i>Homo sapiens</i> / Solute carrier family 22 member 1
0,680	0,041	<i>Candida albicans</i> / Inositol phosphorylceramide synthase
0,626	0,077	<i>Homo sapiens</i> / Breast cancer type 1 susceptibility protein
0,617	0,007	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type VIII alpha subunit
0,569	0,006	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type III alpha subunit
0,554	0,005	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type I alpha subunit
0,521	0,207	<i>Homo sapiens</i> / Protein Mdm4
0,465	0,310	<i>Homo sapiens</i> / BRCA1-associated RING domain protein 1
0,413	0,002	<i>Homo sapiens</i> / Beta-2 adrenergic receptor
0,394	0,133	<i>Homo sapiens</i> / Lysophosphatidic acid receptor 5
0,373	0,010	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type II alpha subunit
0,363	0,002	<i>Homo sapiens</i> / Beta-1 adrenergic receptor
0,353	0,235	<i>Homo sapiens</i> / NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
0,333	0,221	<i>Tetrahymena thermophila</i> / Telomerase reverse transcriptase
0,293	0,026	<i>Homo sapiens</i> / Cytochrome P450 3A5
0,291	0,020	<i>Homo sapiens</i> / Toll-like receptor 4
0,285	0,085	<i>Homo sapiens</i> / Galectin-1
0,284	0,117	<i>Homo sapiens</i> / Perilipin-1
0,278	0,084	<i>Homo sapiens</i> / ADORA3 protein
0,273	0,022	<i>Homo sapiens</i> / Cytochrome P450 2D6
0,269	0,123	<i>Homo sapiens</i> / 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase ABHD5
0,251	0,005	<i>Homo sapiens</i> / P-glycoprotein 1(Multidrug resistance protein 1)

ловека (субъединицы натриевых каналов, Breast cancer type 1 susceptibility protein, Lysophosphatidic acid receptor 5 и т.д.), а значит, эти взаимодействия также могут вносить определенный вклад в развитие как терапевтических, так и побочных эффектов препарата. Кроме того, прогноз указывает на возможность взаимодействия метопролола с ферментами грибов (*Candida albicans*) и бактерий (*Tetrahymena thermophila*), что позволяет рекомендовать изучение противогрибковой и антибактериальной активности метопролола.

Чтобы оценить эффективность использования PASS Targets для виртуального скрининга органических соединений, мы смоделировали процедуру отбора соединений для тестирования случайным образом и с применением PASS Targets. В качестве исходной выборки соединений использовался набор из 50 000 разнообразных по химической структуре соединений фирмы ChemBridge (DiverseSet), в который были добавлены 447 соединений, взаимодействующих

с какой-либо из 10 наиболее часто встречаемых в DrugBank лекарственных мишеней (табл. 2). Из исходной выборки отбирали 1000 соединений (2% от общего количества). В первом случае — случайным образом, а во втором случае — согласно прогнозу PASS Targets отбирались соединения с наибольшими значениями  $P_a$  для взаимодействия с любой из приведенных в табл. 2 мишеней. В обоих случаях нами был произведен подсчет доли соединений с известной активностью, попавших в отобранную выборку. По результатам десятикратного случайного отбора в среднем отбиралось 9 известных активных соединений, что составляет 0,9% от 1000 отобранных соединений или 2% всех активных соединений в выборке. При использовании прогноза PASS Targets среди отобранных соединений оказалось 188 активных соединений, что составляет 19% от 1000 отобранных соединений и 43% всех активных соединений в выборке. Таким образом, использование про-



Таблица 2. Отобранные мишени и число взаимодействующих с ними лекарств из базы данных DrugBank

Число соединений	Мишень взаимодействия
49	Серотониновые 5HT-2а-рецепторы
49	$\alpha$ -1А-Адренорецепторы
45	Карбоангидраза 2
47	Циклин-зависимая киназа 2
50	Дофаминовые D2-рецепторы
48	Гистаминовые H1-рецепторы
50	МАРК-14
38	Мускариновые ацетилхолиновые M1-рецепторы
45	Циклооксигеназа-1
26	Трипсин 1

Таблица 3. Число подтвержденных взаимодействий, попавших в 1000 наиболее вероятных согласно прогнозу в отношении каждой мишени

Число подтвержденных взаимодействий, %	Мишень взаимодействия	IAP <sub>20-f CV</sub> , %
33	Серотониновые 5HT-2а-рецепторы	97,89
14	$\alpha$ -1А-Адренорецепторы	98,40
72	Карбоангидраза 2	99,34
74	Циклин-зависимая киназа 2	97,47
44	Дофаминовые D2-рецепторы	98,07
67	Гистаминовые H1-рецепторы	98,07
80	МАРК-14	97,89
50	Мускариновые ацетилхолиновые M1-рецепторы	97,32
40	Циклооксигеназа-1	97,99
77	Трипсин 1	99,36

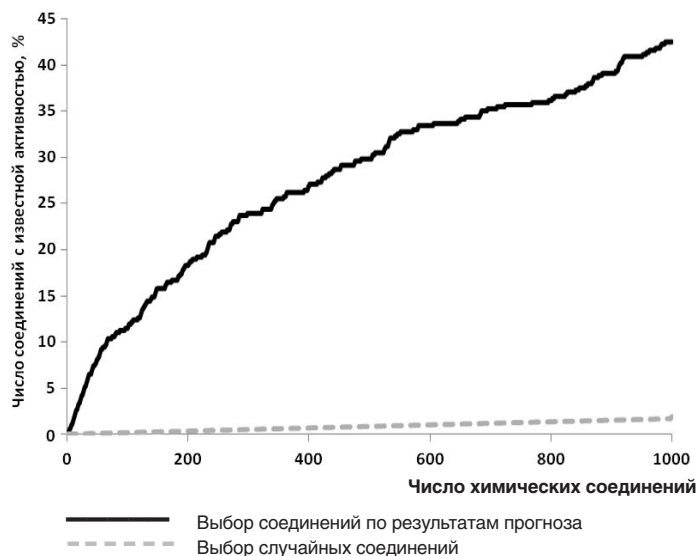


Рис. 5. Обогащение выборки достоверно активными соединениями в результате использования PASS Targets. Пунктирная прямая — расчетное среднее число активных соединений при случайном отборе выборок различного объема.

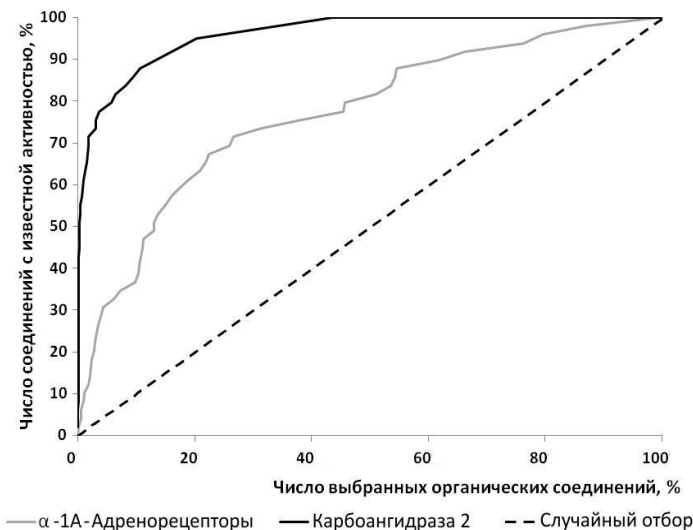


Рис. 6. Примеры кривых роста числа правильно выбранных лигандов согласно прогнозу и при случайном отборе.

гноза взаимодействия химических веществ с белковыми мишенями с применением PASS Targets позволило в 22 раза обогатить выборку соединениями с известной активностью по сравнению со случайным отбором (рис. 5).

На основе результатов проведенного виртуального скрининга был рассчитан процент лигандов, попадающих в первую тысячу отобранных соединений согласно значениям  $P_a$ , для каждой мишени по отдельности, чтобы подтвердить специфичность прогноза и возможность его использования для поисков химических соединений, взаимодействующих со строго определенной мишенью. Результаты представлены в табл. 3.

Для каждой из представленных в табл. 2 мишеней были построены графики, отражающие число выбранных известных лигандов согласно прогнозу и случайным образом. Кривые для двух мишеней, характеризующиеся максимальной (карбоангидраза 2) и минимальной ( $\alpha$ -1А-адренорецепторы) крутизной в сравнении со случайным отбором, приведены на рис. 6.

Так как точность прогноза в отношении каждой мишени (табл. 3, IAP<sub>20-f CV</sub>) находится на достаточно высоком уровне, анализ табл. 3 и рис. 6 позволяет утверждать, что значительный разброс в числах успешно отобранных со-

единений с известной активностью для разных мишеней в данном случае скорее характеризует тестовую выборку ChemBridge DiverseSet, чем качество модели. Используемая выборка, судя по всему, содержит в себе значительно больше соединений близких по структуре к лигандам  $\alpha$ -1а-адренорецепторов, чем соединений, схожих с лигандами других мишеней: карбоангидпазы 2, циклин-зависимой киназы 2, МАРК-14, трипсина 1 и т. д.

## Выводы

Результаты проведенной работы показывают, что PASS Targets, используя алгоритм компьютерной системы PASS и информацию из базы данных ChEMBLdb, позволяет со средней точностью в 98% прогнозировать взаимодействие низкомолекулярных органических соединений с различными типами белковых мишеней. Тем самым исследователям предоставляется возможность эффективного виртуального скрининга кандидатов для тестирования *in vitro*, что приведет к сокращению финан-

совых и временных затрат, повышению эффективности исследования. Результаты прогноза взаимодействия химических соединений с белками-мишенями также могут быть использованы для выявления неизвестных ранее механизмов действия известных лекарственных препаратов, объяснения побочных эффектов и поиска новых терапевтических приложений.

*Работа поддержана государственным контрактом № 14.512.11.0093.*

## Литература

1. Hertzberg R.P., Pope A.J. High-throughput screening: new technology for the 21st century // *Curr Opin Chem Biol.* 2000. V.14 (4). P.445–451.
2. Ekins S., Mestres J., Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond // *Br J Pharmacol.* 2007. V.152 (1). P.21–37.
3. Paul S.M., Mytelka D.S., Dunwiddie C.T. et al. How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge // *Nat Rev Drug Discov.* 2010. V.9 (3). P.203–214.
4. ChemNavigator [Official website]. URL: <http://www.chemnavigator.com> (accessed: 04.03.2013).
5. Reymond J.L., Awale M. Exploring chemical space for drug discovery using the chemical universe database // *ACS Chem Neurosci.* 2012. V.3. P.649–657.
6. Ekins S., Mestres J., Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond // *Br J Pharmacol.* 2007. V.152 (1). P.21–37.
7. Lee H.S., Bae T., Lee J.H. et al. Rational drug repositioning guided by an integrated pharmacological network of protein, disease and drug // *BMC Syst Biol.* 2012. V.2. P.76–80.
8. Kramer C., Kalliokoski T., Gedeck P., Vulpetti A. The Experimental Uncertainty of Heterogeneous Public Ki Data // *J Med Chem.* 2012. V.55. P.5165–5173.
9. Thomson Reuters Integrity [Official website]. URL: <http://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/> (accessed: 04.03.2013).
10. PubChem Compound [Electronic resource] // NCBI [Official website]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound> (accessed: 04.03.2013).
11. ChEMBLdb [Electronic resource] // The European Bioinformatics Institute Part of the European Molecular Biology Laboratory [Official website]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/> (accessed: 04.03.2013).
12. Gaulton A., Bellis L.J., Bento A.P. et al. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery // *Nucleic Acids Res.* 2012. V.40. P.1100–1107.
13. MySQL [Official website]. URL: <http://dev.mysql.com/> (accessed: 04.03.2013).
14. Filimonov D.A., Poroikov V.V. *Cheminformatics Approaches to Virtual Screening* / Ed. by A.Varnek and A.Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. P.182–216.
15. PASS online [Electronic resource] // PHARMAEXPERT predictive services [Official website]. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> (accessed: 04.03.2013).
16. DrugBank [Official website]. URL: <http://www.drugbank.ca/> (accessed: 04.03.2013).
17. SIDER 2 [Official website]. URL: <http://sideeffects.embl.de/> (accessed: 04.03.2013).

---

### Информация об авторах:

Лагунин Алексей Александрович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 255-3029  
E-mail: alexey.lagunin@ibmc.msk.ru

Иванов Сергей Михайлович, аспирант лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 246-0920  
E-mail: smivanov7@gmail.com

Коновар Варвара Игоревна, аспирант лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 255-3029  
E-mail: odnojnogoj@gmail.com

Филимонов Дмитрий Алексеевич, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 255-3029  
E-mail: dmitry.alekseevich.filimonov@gmail.com

Поройков Владимир Васильевич, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор кафедры биохимии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий отделом биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 246-0920  
E-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru